

Suplementos

Medwave 2016;16(Suppl4):e6825 doi: 10.5867/medwave.2016.6825

¿Están justificados los objetivos terapéuticos de LDL?: controversias entre las guías europeas y americanas

Are therapeutic LDL goals justified? Controversies between the European and American guidelines

Autor: Vicente Bertomeu-Martínez[1]

Filiación:

[1] Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, San Juan de Alicante, España

E-mail: vicentebertomeumartinez@gmail.com

Citación: Bertomeu-Martínez V. Are therapeutic LDL goals justified? Controversies between the European and American guidelines. *Medwave* 2016;16(Suppl4):e6825 doi: 10.5867/medwave.2016.6825

Fecha de publicación: 30/12/2016

Origen: Este artículo forma parte del Suplemento 4 Especial de Cardiología cuyo editor invitado es el Dr. Alberto Morales Salinas, Cardiocentro "Ernesto Che Guevara", Villa Clara; Grupo Nacional de Cardiología, Ministerio de Salud Pública, Cuba

Palabras clave: dyslipidemia, statins, LDL cholesterol, cardiovascular disease

Resumen

La dislipemia es uno de los factores de riesgo más importantes de las enfermedades cardiovasculares, por lo que su tratamiento es una de las estrategias claves de la prevención cardiovascular. Las estatinas se han consolidado como el tratamiento de referencia para la reducción de los niveles séricos de colesterol. Existen algunas divergencias entre las guías americana y europea en el tratamiento de la dislipemia. En esta revisión narrativa se discuten los puntos clave de esta controversia.

Abstract

Dyslipidemia is one of the most important risk factors of the cardiovascular disease, so its treatment is one of the key strategies of cardiovascular prevention. Statins have been consolidated as the reference treatment for the reduction of serum cholesterol levels. There are some divergences in the treatment of dyslipidemia between American and European guidelines. This narrative review discusses the key points of this controversy.

Introducción

El tratamiento de los trastornos del metabolismo lipídico es uno de los más importantes retos de la medicina actual y por ello está en revisión permanente.

La dislipemia es uno de los factores de riesgo que presenta mayor asociación con la enfermedad cardiovascular [1]. El tratamiento de los valores elevados de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ha demostrado reducir el riesgo de incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica [2], llegando incluso a conseguir regresión de las placas ateromatosas [3], [4] coronarias posicionándose como el objetivo principal de diagnóstico y tratamiento de la dislipemia. Las estatinas se han consolidado como el tratamiento de referencia para la reducción de los niveles

séricos de cLDL en sangre. El tratamiento intensivo con estatinas ha demostrado ser claramente superior a las dosis bajas para mejorar el pronóstico cardiovascular [5], [6], [7], [8], [9]. Las guías de diagnóstico y tratamiento de la dislipemia del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* (ACC/AHA) [10] de 2013 han propuesto el tratamiento intensivo con estatinas en todos los pacientes con enfermedad cardiovascular aterotrombótica o alto riesgo de desarrollarla, marcando una clara diferencia con la recomendación de las guías de 2011 de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis [11] que basaban la orientación del tratamiento en función de unos objetivos de cLDL claramente definidos para cada categoría de riesgo. En esta revisión se discutirán los puntos clave de esta controversia.

Elementos diferenciales del tratamiento hipolipemiente

La evidencia disponible en relación al tratamiento de la dislipemia tiene importantes diferencias respecto al del resto de los factores de riesgo que podrían explicar las posiciones tan enfrentadas de las guías americanas y europeas. Por una parte, la respuesta al tratamiento hipolipemiente es mucho más homogénea y predecible en comparación con los antihipertensivos o hipoglucemiantes [2]. Además, el tratamiento con monoterapia ha sido el más ampliamente estudiado y existe muy poca evidencia que respalde la combinación de diferentes hipolipemiantes [11], [12], [13]. Por último, dentro del principal grupo terapéutico, existen grandes diferencias entre cada estatina en cuanto a su potencia y metabolismo de tal forma que pueden llegar a considerarse tres categorías diferenciadas de tratamiento [11]: potencia alta, intermedia y baja. De esta manera algunos ensayos han comparado simplemente el tratamiento con una misma estatina pero a diferentes dosis, normalmente potencia alta frente a baja [9]; en otros ensayos se ha comparado la dosis máxima de dos estatinas por el mero hecho de saber que su perfil de potencia y tolerancia era claramente diferente [7], [8].

Salvo en algunos escenarios clínicos muy concretos, como los pacientes con insuficiencia renal terminal [14] o insuficiencia cardíaca [15], todos los ensayos clínicos de tratamiento con estatinas han mostrado un claro beneficio en la reducción de morbilidad y mortalidad por cardiopatía isquémica [5], [6], [7], [8], [9]. Este dato es congruente con lo observado en relación al tratamiento farmacológico de otros factores de riesgo como la hipertensión arterial o la diabetes. Sin embargo, analizando detenidamente cómo se diseñaron los ensayos clínicos en cada contexto se puede observar una clara diferencia. Los estudios para el control de dislipemia se diseñaron para evaluar la eficacia de dos ramas de tratamiento diferenciados por la potencia reductora de LDLc, sin contemplar la adición de más fármacos, por protocolo [7], [8]. Por el contrario, los ensayos clínicos de tratamientos para la hipertensión o la diabetes se diseñaron con el fin de alcanzar el control de cada factor de riesgo en base a estrategias terapéuticas diferentes y se estimulaba la utilización de más fármacos para el control de cada factor de riesgo.

Es cierto que algunos ensayos clínicos contaron con un esquema terapéutico específico para el control del cLDL y alcanzar valores por debajo de 70 mg/dl [16], [17]. Sin embargo, estos ensayos tampoco tenían como objetivo primario analizar el pronóstico en función del control de la dislipemia o, incluso, mostraron la ausencia de beneficio asociado al control del cLDL.

Por último, y como gran diferencia respecto a todas las variables biológicas, es muy importante destacar que en el caso del cLDL no se ha encontrado un umbral inferior a partir del cual se eleve el riesgo cardiovascular [2], el denominado "efecto de curva en J", como sí se ha descrito para la hipertensión [18] o la diabetes [19]. Este hecho se ve reflejado en las guías de práctica clínica que han ido reduciendo progresivamente el objetivo terapéutico de cLDL en la última década [20]. Es más, algunos estudios

han mostrado que alcanzando valores tan bajos como cLDL<50 mg/dl todavía se obtiene mayor reducción en la incidencia de enfermedad cardiovascular [21]. A esto se añade el hecho de que el tratamiento con estatinas también mejora el pronóstico en pacientes de alto riesgo sin niveles elevados de cLDL ni enfermedad cardiovascular [22] y también en los pacientes con infarto del miocardio pero con valores de cLDL<70 mg/dl [23], [24], [25].

Por otra parte, es importante destacar que, al igual que en el caso de la hipertensión o la diabetes, la reducción de los niveles de colesterol mediante el tratamiento con estatinas conduce a una mayor reducción en la incidencia de complicaciones cuanto mayor es el valor de cLDL [9], [26].

Análisis de las guías

Puntos en común

En primer lugar es importante establecer que el gran elemento en común de ambas guías es posicionar al cLDL como principal lipoproteína para el diagnóstico y único objetivo terapéutico, al igual que considerar las estatinas como la base del tratamiento. El mensaje de que, tanto el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) como los triglicéridos tienen cierta evidencia epidemiológica como factores de riesgo pero que los ensayos clínicos dirigidos a su tratamiento no han podido corroborar el beneficio clínico de su control, también es común a ambas recomendaciones. Por otra parte, el tratamiento combinado de estatinas con ezetimiba tiene una recomendación IIB en las guías europeas [11] y prácticamente se desaconseja en las americanas [10].

Formulación de las recomendaciones

Las guías americanas de dislipemia formulan sus recomendaciones con el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) que evalúa la evidencia en función de los objetivos de estudios que sean realmente relevantes, realiza una separación explícita entre la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones y, además, emplea criterios para calificar la evidencia disponible [27]. Esta formulación ya fue incorporada en las guías europeas de prevención cardiovascular de 2012 [28]. Las guías europeas de dislipemia siguieron la formulación clásica de clases de recomendación (I, IIa, IIb y III) y niveles de evidencia (A, B, C).

Estimación del riesgo

Las principales diferencias entre ambas guías, y lo que ha generado en gran parte el actual debate, son la estimación del riesgo cardiovascular individual, así como la estrategia terapéutica y los objetivos.

En primer lugar, las guías americanas basan la estimación del riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular aterotrombótica en cuatro puntos clave: presencia de enfermedad cardiovascular aterotrombótica clínica, cLDL>190 mg/dl, diabetes y el riesgo estimado a 10 años basado en una escala de estudios observacionales [10]. Los tres primeros puntos son bastante lógicos y coinciden con el enfoque de las guías europeas [11] pero el punto más

criticado ha sido el último [29], [30]. El grupo de trabajo de Estimación del Riesgo Cardiovascular elaboró una escala para la predicción de enfermedad cardiovascular aterotrombótica, tanto de cardiopatía isquémica como de accidente cerebrovascular, que sería aplicable a personas sin enfermedad cardiovascular aterotrombótica previa ni diabetes con valores de cLDL entre 70 y 189 mg/dl. Las guías americanas argumentan que su decisión de recomendar tratamiento con estatinas en base a estos cuatro puntos se debe a que esta fue la metodología que se llevó a cabo en los ensayos clínicos que han mostrado el beneficio de las estatinas; además, enfatizan que ningún ensayo estimó el riesgo cardiovascular en base a la suma de factores de riesgo (como recomiendan las guías europeas) y que no existe ninguna justificación para los puntos de corte de cLDL a partir de los cuales se recomienda iniciar tratamiento con estatinas en las guías europeas.

La elaboración de una escala de riesgo a partir de estudios observacionales y, especialmente, que esta escala no haya sido validada en estudios prospectivos han sido los principales puntos de crítica de las guías americanas. De hecho, un análisis conjunto de tres estudios prospectivos de prevención primaria mostró que la ecuación propuesta por el ACC/AHA sobrestima el riesgo de complicaciones en un 75-150% [29]; además, se observó que según la estratificación del riesgo propuesta, habría hasta un 40-50% más de pacientes con indicación de iniciar tratamiento con estatinas.

Objetivo terapéutico

El segundo aspecto realmente controvertido es el abandono de los objetivos terapéuticos por parte de las guías americanas que recomiendan una medición basal de los valores de cLDL entre 1-3 meses después de iniciar y posteriormente anualmente pero únicamente para valorar si se ha alcanzado una reducción del 30-45% con estatinas de potencia intermedia o mayor del 50% con tratamiento intensivo [10]. Este enfoque está claramente confrontado con todas las recomendaciones previas [20] y se argumenta en base a dos puntos: 1) ningún ensayo se diseñó para alcanzar un objetivo de cLDL; 2) la monitorización de los valores de cLDL en pacientes que ya están recibiendo tratamiento intensivo con estatinas podría llevar a iniciar tratamiento combinado con fármacos que no han demostrado reducción de la incidencia de enfermedad cardiovascular aterotrombótica. Los principales críticos con esta recomendación han argumentado que todos los factores de riesgo tienen un objetivo de tratamiento ya que esto facilita el inicio del tratamiento y orienta sobre la intensidad del mismo [30].

Este cambio en el paradigma de objetivo terapéutico tiene implicaciones directas en la utilización de las estatinas. El hecho de recomendar tratamiento intensivo con estatinas directamente en pacientes con enfermedad cardiovascular aterotrombótica sin importar el valor de cLDL alcanzado, evitaría tanto la repetición de analíticas como el ajuste de las dosis de estatina necesarias. Independientemente de que este aspecto se considere acertado o no, sí que parece claramente positivo el hecho de presentar de forma

organizada una clasificación de las diferentes estatinas y sus dosis en función de su potencia.

Valoración crítica

Los múltiples ensayos clínicos disponibles, tanto en prevención primaria como secundaria, con estatinas demuestran que este tratamiento reduce la morbimortalidad cardiovascular independientemente del nivel de cLDL del que se parta, probablemente en relación no solo con el descenso de este sino por otros efectos pleiotrópicos, fundamentalmente por la estabilización y reducción de las placas ateromatosas coronarias [3], [4], [31], [32].

De la aparente disparidad de conceptos entre las guías americanas y europeas y tras los varios comentarios publicados en reacción a las guías de americanas [29], [30] pueden extraerse varias conclusiones; claramente la primera es que no existe unanimidad en cuanto al tratamiento ideal de la dislipemia. Desde el punto de vista de la prevención primaria, el planteamiento de las guías americanas supondría tratar a un porcentaje mayor de personas, debido fundamentalmente a la estimación del riesgo mediante una escala poco validada [29]. Además, el sobretratamiento en prevención primaria es el contexto más cuestionado del tratamiento con estatinas ya que el balance riesgo-beneficio puede ser más dudoso [33]. Aunque ambas guías remarcan la necesidad de monitorizar la incidencia de efectos secundarios con el tratamiento crónico de estatinas, son las americanas las que hacen más énfasis en este aspecto. Sin embargo, posiblemente sea más acertada la visión de las guías europeas que valoran en el riesgo cardiovascular global y los valores basales de cLDL para iniciar y ajustar el tratamiento con estatinas.

Por el contrario, en el ámbito de la prevención secundaria las recomendaciones de las guías americanas parecen más ajustadas a la evidencia disponible. El tratamiento en monoterapia con estatinas de alta potencia ha demostrado ser la mejor estrategia hipolipemiante hasta el momento en este contexto y debe ser, por tanto, la primera opción. Según las recomendaciones europeas, los pacientes con enfermedad cardiovascular aterotrombótica y valores de cLDL entre 70-100 mg/dl deberían recibir una estatina para alcanzar valores menores de 70 mg/dl; esto supone una reducción menor del 30% y podría conseguirse con cualquier estatina de potencia baja o intermedia. Sin embargo, los estudios que han comparado las dosis bajas o intermedias frente a las altas han demostrado que estas últimas aportan mayor reducción de la mortalidad y las complicaciones cardiovasculares independientemente del valor basal de cLDL [7], [8].

El tratamiento combinado en la dislipemia sigue siendo un aspecto controvertido. Las guías europeas otorgan un grado de recomendación IIb con nivel de evidencia C a la combinación de estatinas con ezetimiba [11], lo cual significa que el tratamiento podría considerarse aunque la evidencia de su utilidad y eficacia está menos aclarada. Por el contrario, las guías americanas no recomiendan su utilización [10]. Ciertamente existe un matiz en la diferente

recomendación por cada guía aunque ambas sugieren la no utilización sin verter una recomendación explícita. Ambas guías hacen referencia a los resultados positivos del estudio SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) [12] aunque dejan claro que se trata estrictamente de un ensayo de prevención primaria de la cardiopatía isquémica en pacientes con insuficiencia renal. Tanto las guías americanas como las europeas mencionan en apartados diferentes que algunos pacientes precisan la utilización de terapia combinada para alcanzar niveles bajos de cLDL y que la estrategia más eficaz en este objetivo es adición de ezetimiba a la dosis más alta de estatina tolerada. Los resultados de estudio IM-PROVEIT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) [34] comunicados en el Congreso de la *American Heart Association* del 2014, aunque no publicados hasta el momento de enviar este manuscrito, aportan información en este sentido aunque parcialmente. Este ensayo clínico aleatorizado se enmarca en el contexto de la prevención secundaria, pacientes con síndrome coronario agudo, y las ramas de tratamiento son sinvastatina 40 mg/día frente sinvastatina 40 mg más ezetimiba 10 mg/día; por tanto comparará la eficacia de una estatina de potencia intermedia frente al tratamiento combinado con el argumento de que la combinación supone un tratamiento hipolipemiante intensivo. El estudio IM-PROVEIT no permite incluir al tratamiento combinado en la primera opción de tratamiento que recomiendan las guías americanas. Este dato podría haberse obtenido si el estudio se hubiera diseñado con la comparación de un tratamiento intensivo con estatinas frente a la rama de tratamiento del estudio de sinvastatina 40 mg más ezetimiba 10 mg/día. Aunque el estudio demuestra que reducciones superiores de los niveles de LDL, utilizando la combinación de ambos fármacos se traduce en una reducción del objetivo primario del estudio.

Conclusiones

Las guías ACC/AHA de 2013 aportan un cambio en el paradigma de tratamiento de la dislipemia que probablemente es más acertado para prevención secundaria que para prevención primaria.

La correcta estratificación del riesgo cardiovascular para elegir qué estrategia terapéutica se debe emplear tiene un papel clave en la controversia entre ambas guías pero es indudable que el respaldo científico de las guías europeas es mayor. La estimación del riesgo propuesta en las guías ACC/AHA sobreestima el riesgo y el número de personas que necesitaría tratamiento, especialmente en población mediterránea.

El cLDL es la lipoproteína fundamental para el diagnóstico de la dislipemia y la estimación del riesgo cardiovascular.

Si los pacientes con enfermedad cardiovascular aterotrombótica o alto riesgo de desarrollarla están en tratamiento con las dosis adecuadas, el objetivo de cLDL no parece razonable ya que no existe evidencia que justifique los objetivos terapéuticos pero sí el tratamiento intensivo con estatinas.

Notas

Declaración de conflictos de intereses

El autor ha completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE traducido al castellano por *Medwave*, y declara no haber recibido financiamiento para la realización del reporte; no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado, en los últimos tres años; y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo publicado. Los formularios pueden ser solicitados contactando al autor responsable o a la dirección editorial de la *Revista*.

Financiamiento

El autor declara que no hubo fuentes de financiación externas.

Referencias

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52. | [PubMed](#) |
2. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Mar 3;291(9):1071-80. | [PubMed](#) |
4. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011 Dec 1;365(22):2078-87. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Nov 16;333(20):1301-7. | [PubMed](#) |
6. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994 Nov 19;344(8934):1383-9. | [PubMed](#) |
7. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004 Apr 8;350(15):1495-504. Erratum in: *N Engl J Med*. 2006 Feb 16;354(7):778. | [PubMed](#) |
8. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Nov 16;294(19):2437-45. | [PubMed](#) |

9. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005 Apr 7;352(14):1425-35. | [PubMed](#) |
10. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S1-45. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul;32(14):1769-818. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011 Jun 25;377(9784):2181-92. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1563-74. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
14. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1395-407. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
15. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29;357(22):2248-61. | [PubMed](#) |
16. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007 Apr 12;356(15):1503-16. | [PubMed](#) |
17. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011 Dec 15;365(24):2255-67. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
18. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Dec 3;290(21):2805-16. | [PubMed](#) |
19. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation*. 2009 Jan 20;119(2):351-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
20. Cordero A, Sirera D, Bertomeu-Martinez V. Parámetros lipídicos y objetivos terapéuticos. *Rev Esp Cardiol* 2012; 12 (C): 12-18. | [CrossRef](#) |
21. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*. 2011 Apr 19;57(16):1666-75. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
22. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Aug 21-27;364(9435):685-96. | [PubMed](#) |
23. Lee KH, Jeong MH, Kim HM, Ahn Y, Kim JH, Chae SC, et al. Benefit of early statin therapy in patients with acute myocardial infarction who have extremely low low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Oct 11;58(16):1664-71. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
24. Cordero A, López-Palop R, Bertomeu-González V, Carrillo P, Moreno-Arribas J, Bertomeu-Martínez V. Clinical profile and prognosis of patients with low-density lipoprotein cholesterol <70mg/dL and acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013 Jul;66(7):588-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
25. Oduncu V, Erkol A, Kurt M, Tanboğa IH, Karabay CY, Şengül C, et al. The prognostic value of very low admission LDL-cholesterol levels in ST-segment elevation myocardial infarction compared in statin-pretreated and statin-naive patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2013 Jul 31;167(2):458-63. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
26. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Oct 18;46(8):1405-10. | [PubMed](#) |
27. Alonso-Coello P, Sola I, Ferreira-Gonzalez I. La formulación de recomendaciones con GRADE: cuestión de confianza. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66: 163-7.
28. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(13):1635-701. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
29. Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet*. 2013 Nov 30;382(9907):1762-5. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
30. Martin SS, Blumenthal RS. Concepts and controversies: the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association risk assessment and cholesterol

- treatment guidelines. *Ann Intern Med.* 2014 Mar 4;160(5):356-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
31. Puri R, Nissen SE, Shao M, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, et al. Coronary atheroma volume and cardiovascular events during maximally intensive statin therapy. *Eur Heart J.* 2013 Nov;34(41):3182-90. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
32. Kini AS, Baber U, Kovacic JC, Limaye A, Ali ZA, Sweeny J, et al. Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: the YELLOW trial (reduction in yellow plaque by aggressive lipid-lowering therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jul 2;62(1):21-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
33. Redberg RF, Katz MH. Healthy men should not take statins. *JAMA.* 2012 Apr 11;307(14):1491-2. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
34. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2008 Nov;156(5):826-32. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:

[1] Servicio de Cardiología
Hospital Universitario de San Juan
San Juan de Alicante
España



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.